

New Prepn process of mercapto acetamide

Publication number: CN1432565

Publication date: 2003-07-30

Inventor: LIN SHANLIANG (CN)

Applicant: BEIJING RUIKANG MEDICINE
TECHN (CN)

Classification:

- international: C07C319/02; C07C319/14;
C07C323/29; C07C323/41;
C07C319/00; C07C323/00; (IPC1-
7): C07C323/29; C07C319/02;
C07C319/14

- european:

Application number: CN20021000188 20020118

Priority number(s): CN20021000188 20020118

Also published as:

 CN1193987C (C

Report a data error her

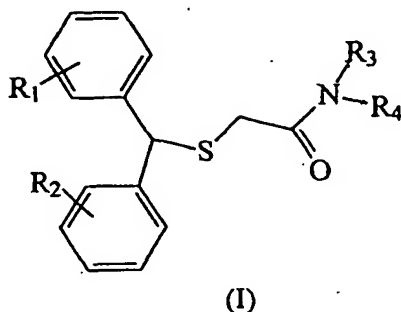
Abstract of CN1432565

The present invention relates to the preparation process of mercapto acetamide compounds. The process is one reaction process of two kinds c compounds in the condition with or without alkali. The mercapto acetamide compounds have wide physiological activity, may be used in improving ingestion behavior and treating central nerve diseases. In addition, it is the intermediate for preparing compounds with wide use, such as modafinil.

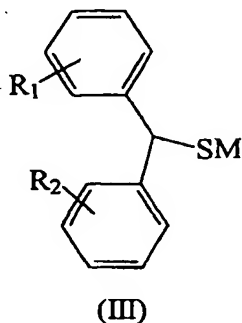
Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

We claim:

1. A process for preparing a compound of formula (I):

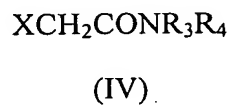


wherein, R_1 and R_2 can be the same or different, and represent hydrogen, halo, nitro, C_{1-6} alkyl, hydroxyl or C_{1-6} alkoxy respectively; R_3 and R_4 can be the same or different, and represent hydrogen, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl and aromatic hydrocarbyl respectively; characterized in that the compound of formula (III):



wherein R_1 and R_2 can be the same or different, and represent hydrogen, halo, nitro, C_{1-6} alkyl, hydroxyl or C_{1-6} alkoxy respectively; M is an ion of hydrogen, lithium, sodium, kalium, calcium, or ammonium etc.;

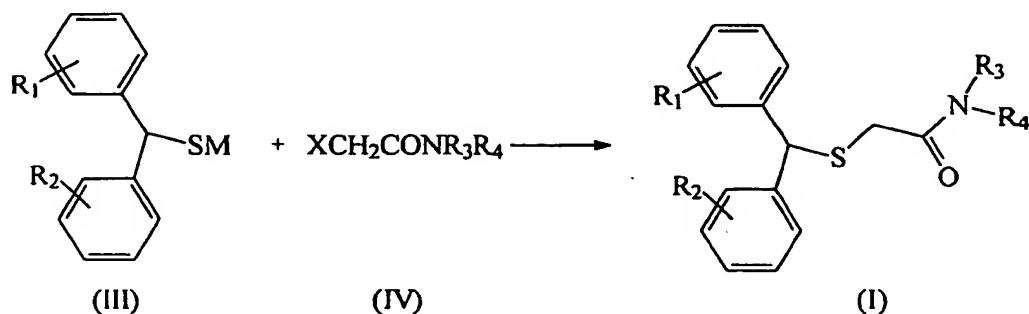
is reacted with the compound of formula (IV)



wherein, X is a leaving group such as halo, p-tosyloxy, mesyloxy etc.; R_3 and R_4 can be the same or different, and represent hydrogen, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl and aromatic hydrocarbyl respectively.

2. The process according to claim 1, wherein the reaction is carried out in presence of alkali or free of alkali.

3. The process according to claim 2, wherein the compound of formula (III) is benzhydrol or the salt thereof; the compound of formula (IV) is chloroacetamide or bromoacetamide.
4. The process according to claim 3, wherein the compound of formula (I) is diphenylmethyldisulfide.
5. The process according to claim 4, characterized in that benzhydrol and disulfide are condensed in the presence of acid; the product of condensation is separated by filtration, and then directly react with chloroacetamide under basic conditions to obtain diphenylmethyldisulfide.
6. The process according to claim 5, characterized in that the reactive solvent used in the preparation can be water, methanol, ethanol, acetone, tetrahydrofuran, DMF or the mixture thereof; and the reaction temperature is -30 to 150°C.
7. The process according to claim 5, characterized in that the solvent is water.
8. The process according to claim 6, characterized in that the reaction temperature is 25 to 120°C.

The bridging paragraph on pages 2 and 3 of the description:

The base in the reaction is an inorganic base such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, calcium hydroxide, sodium bicarbonate, potassium carbonate, potassium bicarbonate, sodium methylate, sodium ethoxide, sodium hydride, ammonia water etc; or an organic base such as methylamine, diethylamine, triethylamine. The solvent in the reaction are water, alcohol, acetone or other water miscible solvents and the solution mixture thereof. The reaction temperature is -30 to 150°C, preferably 25 to 120°C. For the operation's convenience, usually the common temperature to the boiling temperature of the reactive liquid is employed.

Example 1 and 2:

Example 1: the preparation of 2-[(diphenylmethyl) sulfhydryl] acetamide

1.2kg sulfourea and 2L 37% hydrobromic acid are added into a 10L three-neck bottle, then 4L deionized water are added. The mixture is heated to 60°C, and 2kg benzhydrol is added into the mixture at one time. After reaction for 3 hours, the resultant mixture is cooled, filtered, washed with water, and dried to obtain white benzhydrylthiocarboxamidine hydrobromate. The yield is 99%.

33g said product is added into a 250ml three-neck bottle. Then 25ml water and 12.5g NaOH are added to form a basic solution. The mixture is heated to 60°C, and then the reaction system form a homogenous solution, namely form a sulfhydryl-substituted benzhydrol or the sodium salt solution thereof. The mixture is cooled to 50°C, then 10.96g chloroacetamide are added in batch, and then react for 4 hours under a temperature of 60°C. The resultant mixture is cooled, filtered, and dried to obtain 27g white lardaceous solid, which is diphenylmethyldisulfhydrylacamide, m.p.: 105-108°C (document: 108.5°C), in a yield of 95%. HPLC analysis shows that the content is larger than 99%. ¹H-NMR (CHCl₃) δ : 7.00-8.00 (10H, m, ph₂), 6.50 (1H, s, NH), 5.82 (1H, s, NH), 5.18 (1H, s, CH), 3.07 (2H, s, CH₂).

Example 2: the preparation of 2-[(diphenylmethyl) sulfinyl]acetamide

1.6 g diphenylmethylthioacetamide and 5ml glacial acetic acid are added into a 50ml one-neck bottle. Peroxyacetic acid is added in drops at room temperature and under magnetic stirring. The reaction is monitored with TLC. When the raw materials completely reacted, 10ml water is added. The deposited white solid is filtered, washed with water, and dried to obtain 2-[(diphenylmethyl) sulfinyl]acetamide, m.p.164-166°C. The structure is confirmed by ¹H-NMR.

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02100188.X

[51] Int. Cl⁷

C07C323/29

C07C319/14 C07C319/02

[43] 公开日 2003 年 7 月 30 日

[11] 公开号 CN 1432565A

[22] 申请日 2002.1.18 [21] 申请号 02100188.X

[71] 申请人 北京瑞康医药技术有限公司

地址 100856 北京市海淀区复兴路 83 号专修楼

[72] 发明人 林善良

权利要求书 2 页 说明书 4 页

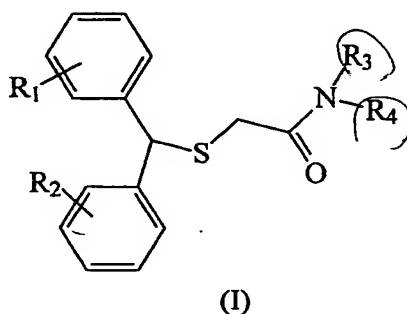
[54] 发明名称 巯基乙酰胺的一种新的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及式(I)的巯基乙酰胺类化合物的一种制备方法,该方法包括使用式(III)化合物与式(IV)化合物在有碱或无碱条件下反应。式(I)化合物具有广泛的生理活性,可用于改善摄食行为;也可利用其中枢神经的作用,用于治疗中枢神经方面的疾病;同时它也是制备一些具有广泛用途的化合物如莫达非尼的中间体。

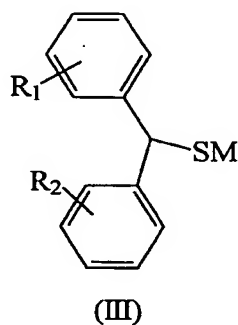
ISSN 1000-8-4274

1. 一种制备式 (I) 化合物的方法:



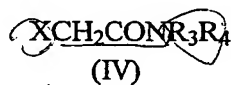
式中 R_1 和 R_2 可以相同或不同, 分别为氢、卤素、硝基、 C_{1-6} 烷基、羟基或 C_{1-6} 烷氧基; R_3 和 R_4 可以相同或不同, 分别为氢、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、芳香烃基, 该方法的特征在于使用下面的式(III)化合物与式(IV)化合物反应:

式 (III) 化合物



其中 R_1 和 R_2 可以相同或不同, 分别为氢、卤素、硝基、 C_{1-6} 烷基、羟基或 C_{1-6} 烷氧基, M为氢或锂、钠、钾、钙、铵等离子;

式(IV)化合物



式中X为卤素、对甲苯磺酰氧基、甲磺酰氧基等离去基团, R_3 和 R_4 可以相同或不同, 分别为氢、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、芳香烃基。

2. 根据权利要求1的方法, 其中反应可以在有碱或无碱条件下进行。

3. 根据权利要求2的方法, 其中式 (III) 化合物是二苯甲醇或其盐,

式(IV)化合物是为氯代乙酰胺或溴代乙酰胺。

4. 根据权利要求3的方法, 其中式(I)化合物是二苯甲基巯基乙酰胺。

5. 根据权利要求4所述的方法, 其特征在于首先以二苯甲醇、硫脲在酸的作用下缩合, 缩合产物经过滤分离然后再在碱性条件下直接和氯代乙酰胺反应即得二苯甲基巯基乙酰胺。

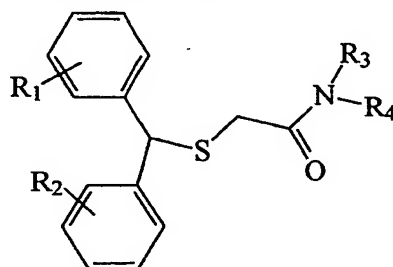
6. 根据权利要求5的方法, 其特征在于在制备中所用的反应溶剂可以是水、甲醇、乙醇、丙酮、四氢呋喃、DMF或其混合物, 反应温度在-30至150℃。

7. 根据权利要求5的方法, 其特征在于溶剂均为水。

8. 根据权利要求6的方法, 其特征在于反应温度为25至120℃。

巯基乙酰胺的一种新的制备方法

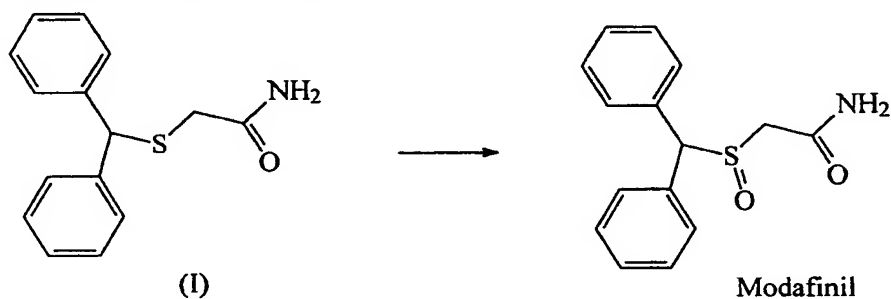
本发明涉及有机化学领域，具体而言，本发明涉及下面的式(I)
巯基乙酰胺类化合物的一种制备方法：



(I)

式中 R_1 和 R_2 可以相同或不同，分别为氢、卤素、硝基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基； R_3 和 R_4 可以相同或不同，分别为氢、羟基、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基、芳香烃基。

该类化合物具有广泛的生理活性，可用于改善摄食行为；也可利用其中枢神经的作用，用于治疗中枢神经方面的疾病；同时它也是合成一些具有广泛用途化合物的中间体，如用于治疗发作性睡病的药物2-[(二苯甲基)亚磺基]乙酰胺（莫达非尼），即可简单地从上述巯基乙酰胺化合物氧化即得，可表示如下：



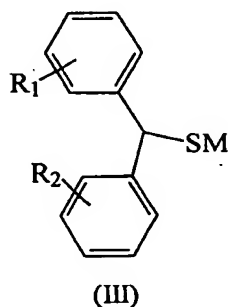
关于式(I)所示巯基乙酰胺类化合物的合成，文献报道主要有两条路线。其一为法国Lafon公司在美国专利US4177290A中所报道，该方法以二苯甲醇为原料，通过与硫脲缩合、氯乙酸取代，此后再通过与氯化亚砷的酰氯化，最后与氨水缩合即得产物；其二为穆报春等在《中国药物化学杂志》，1999，9(2)，33-35中报道，该方法以二苯基甲基氯与2-巯基乙酸乙酯在DMF中缩合，然后在甲醇中用干燥氨气氨

解即得产物。这两条路线中，第一条，在反应过程中用到了强腐蚀性的氯化亚砷，且还需通氨气或加氨水，操作不便；第二条路线用到了巯基乙酸乙酯，价贵且易产生硫化氢剧毒物，使用不便。

为了降低生产成本，尽量减少环境污染，减少投资成本，我们开发了一条易于操作、收率高、成本低、绿色环保的新工艺。该工艺的特点在于通过二苯甲醇与硫脲在酸性条件下的缩合，缩合产物再在碱性条件下水解制得硫代二苯甲醇及其盐，然后与氯代乙酰胺反应直接制得二苯甲基巯基乙酰胺。硫代二苯甲醇及其盐制法按Lafon公司的美国专利US4177290A中的方法由二苯甲醇与硫脲在氢溴酸作用下缩合得二苯甲基巯基甲脒氢溴酸盐，然后在氢氧化钠作用下即可定量地制得。氯乙酰胺是常用的药物中间体，可以方便地从市场中购得，且价廉质优。该工艺反应条件温和，反应溶剂为水，避免了使用剧毒物巯基乙酸乙酯、强腐蚀性的氯化亚砷，也避免了通氨气或加氨水反应操作上和反应终点控制上的困难，缩短了反应路线，提高了收率，减少了对环境的污染，降低了生产成本。

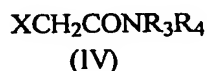
本工艺可通过下面的反应式进一步说明如下：

化合物III:



式中 R_1 和 R_2 可以相同或不同，分别为氢、卤素、硝基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，M为氢或锂、钠、钾、钙等金属离子；

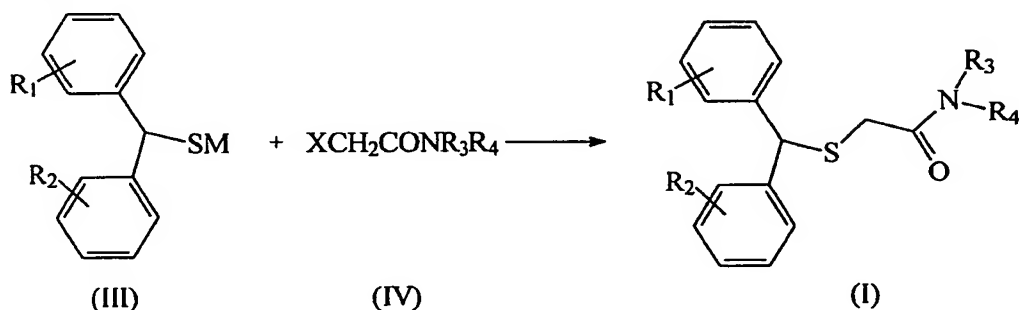
与式(IV):



式中X为卤素、对甲苯磺酰氧基、甲磺酰氧基等离去基团， R_3 和 R_4 可以相同或不同，分别为氢、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、芳香烃基，最常用的是氯代物、溴代物，如氯代乙酰胺、溴代乙酰胺等；

在有碱或无碱条件下反应，生成化合物(I)，反应可用反应式表示

如下:



反应中的碱可为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钙、碳酸钾、碳酸氢钾、甲醇钠、乙醇钠、氢化钠、氨水等无机碱，也可为甲胺、二乙胺、三乙胺、等有机碱，反应的溶剂可为各种水、醇、丙酮或其它与水相混溶的溶剂及它们的混合溶液。反应温度可从-30至150℃，优选25至120℃，为了操作上的方便，常选常温至反应液沸腾的温度。

下面通过实施例对本发明作进一步说明。应该理解的是，本发明实施例所述制备方法仅仅是用于说明本发明，而不是对本发明的限制，在本发明的构思前提下对本发明制备方法的简单改进都属于本发明要求保护的范围。

实施例I: 制备2-[(二苯甲基)硫基]乙酰胺

在10升三口瓶中加入1.2kg硫脲和2升37%的氢溴酸，然后加入4升去离子水，加热至60℃，一次性加入二苯甲醇2kg，加完后继续反应3小时，冷却，过滤，水洗，干燥，得白色二苯甲基硫基甲脒氢溴酸盐，收率为99%。

取上述产物33g加入250ml三口瓶中，加入25ml水和12.5gNaOH配成碱液，加热升温至60℃，反应体系成均一溶液，即成硫代二苯甲醇或其钠盐溶液。然后降温至50℃，分批加入氯代乙酰胺共10.96g，加完氯代乙酰胺后，继续于60℃反应4小时，降温，过滤，干燥，得白色腊状固体27g，为二苯甲基硫基乙酰胺，m.p.:105-108℃(文献:108.5℃)，收率为95%，HPLC分析显示其含量大于99%。¹H-NMR (CHCl₃) δ:7.00-8.00(10H, m, ph₂), 6.50(1H, s, NH), 5.82(1H, s, NH), 5.18(1H, s, CH), 3.07(2H, s, CH₂)。

实施例2: 制备2-[(二苯甲基)亚砷基]乙酰胺

在50ml单口瓶中, 加入1.6g二苯甲基巯基乙酰胺和5ml冰醋酸, 室温磁力搅拌下滴加过氧乙酸, 点板检测反应, 当原料反应完全时加水10ml, 析出白色固体, 过滤, 水洗, 干燥, 得2-[(二苯甲基)亚砷基]乙酰胺, m.p.164-166℃, 经¹H-NMR确证结构。

实施例3: 制备2-[(二苯甲基)亚砷基]乙酰胺

在1000ml三口瓶中加入20g二苯甲基巯基乙酰胺和160ml冰醋酸, 加热至40℃, 成均一溶液, 滴加20ml过氧化氢, 搅拌反应点板至原料消失, 然后加入水200ml, 析出白色固体, 过滤, 水洗, 干燥, 得2-[(二苯甲基)亚砷基]乙酰胺14.4g。

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03811838.6

[51] Int. Cl⁷

C07C315/02

C07C317/44

C07C323/14

C07C323/60

[43] 公开日 2005 年 8 月 17 日

[11] 公开号 CN 1656064A

[22] 申请日 2003.5.23 [21] 申请号 03811838.6

[30] 优先权

[32] 2002. 5.23 [33] US [31] 60/383,173

[32] 2003. 5.22 [33] US [31] 10/443,327

[86] 国际申请 PCT/US2003/016379 2003.5.23

[87] 国际公布 WO2003/099774 英 2003.12.4

[85] 进入国家阶段日期 2004.11.23

[71] 申请人 赛福伦公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 丹尼斯·拉尔若 吉勒·奥多内

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任
公司

代理人 郭国清 樊卫民

权利要求书 6 页 说明书 13 页

[54] 发明名称 亚磺酰乙酰胺的制备

[57] 摘要

本发明提供制备莫达非尼的方法，该方法包括使二苯甲基硫醇和氯乙酰胺反应的步骤。

ISSN 1008-4274

1. 一种制备莫达非尼的方法，含有使氯乙酰胺与二苯甲基硫醇反应以形成 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺的步骤。

5

2. 一种制备莫达非尼的方法，含有使氯乙酰胺与二苯甲基硫醇反应以形成 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺，并氧化 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺的步骤。

10

3. 权利要求 1 的方法，其中该二苯甲基硫醇是这样形成的，由二苯基甲醇与硫脲和适当的酸反应以形成 S-二苯甲基硫脲盐，随后使该 S-二苯甲基硫脲盐与适当的碱反应。

15

4. 权利要求 3 的方法，其中该步骤是在同一反应器中进行而不需要分离任何的中间体。

5. 权利要求 3 的方法，其中适当的碱是金属氢氧化物。

20

6. 权利要求 5 的方法，其中金属氢氧化物是氢氧化钠或者氢氧化钾。

7. 权利要求 3 的方法，其中适当的酸是氢溴酸、盐酸或者硫酸。

25

8. 权利要求 3 的方法，其中该反应是在一种含有水和有机溶剂的溶剂体系中进行，所述的有机溶剂选自四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、甲基叔丁基醚、乙腈、氯苯、邻二氯苯或者甲基环己烷。

9. 权利要求 8 的方法，其中温度为约 25°C~该溶剂体系的回流温度。

30

10. 权利要求 9 的方法，其中温度为约 25-75°C。

11. 一种制备莫达非尼的方法，含有如下步骤：

(1)使二苯基甲醇与适当的酸和硫脲反应以形成 S-二苯甲基硫脲盐；

(2)使 S-二苯甲基硫脲盐与适当的碱反应以形成二苯甲基硫醇；

(3)使该二苯甲基硫醇与氯乙酰胺反应以形成 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺；

(4)用适当的氧化剂氧化 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺以形成莫达非尼。

12. 权利要求 11 的方法，其中适当的酸选自氢溴酸或者盐酸；适当的碱选自氢氧化钾或者氢氧化钠；该工艺步骤是利用一种水/四氢呋喃或者水/氯苯溶剂体系进行。

13. 权利要求 11 的方法，其中：

(1)在温度为约 25-75°C 下，向二苯基甲醇和硫脲(约 1-10 当量)中加入 48%氢溴酸水溶液(约 1-10 当量)以形成 S-二苯甲基硫脲盐；

(2)在温度为约 25-75°C 下，向该 S-二苯甲基硫脲盐中加入氢氧化钾水溶液(约 1-10 当量)以形成二苯甲基硫醇；

(3)在温度为约 25-75°C 下，氯乙酰胺作为粉末，或者含水或水/四氢呋喃混合物的溶液(约 1-10 当量)，与二苯甲基硫醇结合以形成 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺。

14. 权利要求 11 的方法，其中步骤 1、2 和 3 的温度为约 50-75°C。

15. 权利要求 11 的方法，其中用一种选自间氯代过氧苯甲酸、高碘酸钠或者过氧化氢的氧化剂，氧化 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺，其中该过氧化氢可任选结合选自盐酸或者乙酸的酸。

16. 权利要求 15 的方法, 其中 30%的过氧化氢溶液(约 1-2 当量), 在温度为约 25-75°C 与 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺和乙酸结合。

5 17. 权利要求 16 的方法, 其中莫达非尼的制备是在同一反应室中进行而不需要分离任何的中间体。

18. 一种制备莫达非尼的方法, 包括如下步骤:

- 10 (1)使二苯基甲醇、硫脲(约 1-3 当量)和 48% HBr 水溶液(约 1-3 当量), 在含水四氢呋喃中在大约 70°C 下反应以形成 S-二苯甲基硫脲盐;
- (2)使该 S-二苯甲基硫脲盐与氢氧化钾水溶液(约 2-5 当量)在大约 70°C 下反应以形成二苯甲基硫醇;
- (3)使含水四氢呋喃的氯乙酰胺(约 1.05-2 当量)溶液与二苯甲基硫醇在大约 70°C 下反应以形成 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺;
- 15 (4)使 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺与乙酸(约 2-5 当量)和 30%过氧化氢水溶液(约 1.2-2 当量)反应以形成莫达非尼。

19. 一种制备莫达非尼的方法, 包括如下步骤:

- 20 (1)使二苯基甲醇、硫脲(约 1-3 当量)和 48% HBr 水溶液(约 1-3 当量)在含水氯苯中在大约 70°C 下反应以形成 S-二苯甲基硫脲盐;
- (2)使该 S-二苯甲基硫脲盐与氢氧化钾水溶液(约 2-5 当量)在大约 70°C 下反应以形成二苯甲基硫醇;
- (3)使粉末形式的氯乙酰胺(约 1.05-2 当量)与二苯甲基硫醇在大约 70°C 下反应以形成 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺;
- 25 (4)使 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺与乙酸(约 2-5 当量)和 30%过氧化氢水溶液(约 1.2-2 当量)反应以形成莫达非尼。

20. 权利要求 2 的方法, 进一步含有氯乙酰胺与二苯甲基硫醇反应以形成 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺、氧化 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺以形成莫达非尼并从中分离(R)-莫达非尼的步骤。

21. 权利要求 11 的方法, 进一步含有如下步骤:

(1)使二苯基甲醇与适当的酸和硫脲反应以形成 S-二苯甲基硫脲盐;

(2)使 S-二苯甲基硫脲盐与适当的碱反应以形成二苯甲基硫醇;

5 (3)使该二苯甲基硫醇与氯乙酰胺反应以形成 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺;

(4)用适当的氧化剂氧化 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺以形成莫达非尼; 及

(5)从莫达非尼中分离(R)-莫达非尼。

10

22. 权利要求 18 的制备方法, 进一步包括如下步骤:

(1)使二苯基甲醇、硫脲(约 1-3 当量)和 48% HBr 水溶液(约 1-3 当量), 在含水四氢呋喃中在大约 70°C 下反应以形成 S-二苯甲基硫脲盐;

15 (2)使该 S-二苯甲基硫脲盐与氢氧化钾水溶液(约 2-5 当量)在大约 70°C 下反应以形成二苯甲基硫醇;

(3)使含水四氢呋喃的氯乙酰胺(约 1.05-2 当量)溶液与二苯甲基硫醇在大约 70°C 下反应以形成 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺;

(4)使 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺与乙酸(约 2-5 当量)和 30%过氧化氢水溶液(约 1.2-2 当量)反应以形成莫达非尼; 及

20 (5)从莫达非尼中分离(R)-莫达非尼。

23. 权利要求 19 的方法, 进一步地含有:

(1)使二苯基甲醇、硫脲(约 1-3 当量)和 48% HBr 水溶液(约 1-3 当量), 在含水氯苯中在大约 70°C 下反应以形成 S-二苯甲基硫脲盐;

25 (2)使该 S-二苯甲基硫脲盐与氢氧化钾水溶液(约 2-5 当量)在大约 70°C 下反应以形成二苯甲基硫醇;

(3)使粉末形式的氯乙酰胺(约 1.05-2 当量)与二苯甲基硫醇在大约 70°C 下反应以形成 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺;

30 (4)使 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺与乙酸(约 2-5 当量)和 30%过氧化氢水溶液(约 1.2-2 当量)反应以形成莫达非尼; 及

(5)从莫达非尼中分离(R)-莫达非尼。

24. 权利要求 2 的方法, 进一步包括氯乙酰胺与二苯甲基硫醇反应以形成 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺、氧化 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺以形成莫达非尼并从中分离(S)-莫达非尼的步骤。

25. 权利要求 11 的方法, 进一步含有如下步骤:

(1)使二苯基甲醇与适当的酸和硫脲反应以形成 S-二苯甲基硫脲盐;

(2)使 S-二苯甲基硫脲盐与适当的碱反应以形成二苯甲基硫醇;

(3)使该二苯甲基硫醇与氯乙酰胺反应以形成 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺;

(4)用适当的氧化剂氧化 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺以形成莫达非尼; 及

(5)从莫达非尼中分离(S)-莫达非尼。

26. 权利要求 18 的制备方法, 进一步含有:

(1)使二苯基甲醇、硫脲(约 1-3 当量)和 48%的含水溶液在含水的四氢呋喃中, 在大约 70°C 下反应以形成 S-二苯甲基硫脲盐;

(2)使 S-二苯甲基硫脲盐与氢氧化钾水溶液(约 2-5 当量)在大约 70°C 下反应以形成二苯甲基硫醇;

(3)使含水的四氢呋喃的氯乙酰胺(约 1.05-2 当量)溶液, 在大约 70°C 与二苯甲基硫醇反应以形成 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺;

(4)使 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺和乙酸(约 2-5 当量)和 30%的过氧化氢水溶液(约 1.2-2 当量)反应以形成莫达非尼; 和

(5)从莫达非尼中分离(S)-莫达非尼。

27. 权利要求 19 的方法, 进一步含有:

(1)使二苯基甲醇、硫脲(约 1-3 当量)和 48% HBr 水溶液(约 1-3 当量)在含水氯苯中在大约 70°C 下反应以形成 S-二苯甲基硫脲盐;

(2)使该 S-二苯甲基硫脲盐与氢氧化钾水溶液(约 2-5 当量)在大约 70°C 下反应以形成二苯甲基硫醇;

(3)使粉末形式的氯乙酰胺(约 1.05-2 当量)与二苯甲基硫醇在大约 70°C 下反应以形成 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺;

5 (4)使 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺与乙酸(约 2-5 当量)和 30%过氧化氢水溶液(约 1.2-2 当量)反应以形成莫达非尼; 及

(5)从莫达非尼中分离(S)-莫达非尼。

亚磺酰乙酰胺的制备

5 发明领域

本发明涉及从二苯基甲醇和氯乙酰胺制备莫达非尼的方法。

发明背景

10 莫达非尼, $C_{15}H_{15}NO_2S$, 又名 2-(二苯甲基亚磺酰)乙酰胺, 或者 2-[(二苯甲基)亚磺酰]乙酰胺, 是一种具有促进觉醒活性的合成乙酰胺衍生物, 其结构和合成已经描述在法国专利 No. 7805510 和 US.4,177,290。莫达非尼已经被美国食品和药物管理局批准用于治疗与嗜眠发作有联系的过度的日间睡意, 以名称 Provigil® 在市场上销售。Provigil® 是一种含有包含 100mg 或者 200mg 莫达非尼的小片药
15 剂。

本发明提供一种有效的工业制备莫达非尼的方法。本发明公开其中二苯甲基硫醇与氯乙酰胺起反应得到相应二苯甲基硫代乙酰胺的方法。

20

一种莫达非尼的合成方法已经描述于 U.S.4,177,290 中, 其中二苯基甲醇与氯乙酸起反应。

25

一种有关合成莫达非尼左旋异构体的方法公开在 1990 年 5 月 22 日出版的 U.S.4,927,855 中。

30

合成莫达非尼衍生物的方法公开在 1978 年 1 月 3 日出版的 U.S. 4,066,686、1984 年 12 月 18 日出版的 U.S.4,489,095、1998 年 2 月 17 日出版的 U.S. 5,719,168、PCT 出版物 01/15752 和 U.S. 申请 No.10/014645 中。

描述二苯甲基卤化物与 2-巯基乙酸酯反应的方法描述在 U.S 5,571,825、U.S4,964,893、EP 0528172 及 Chinese Journal of Medicinal Chemistry, 1999, 9,132 中。

5

制备莫达非尼的方法已经描述在 PCT 出版物 No.02/10125 中。

10

本发明提供一种有效的制备莫达非尼的方法，当在工业规模上制备莫达非尼时其提供明显的商业优点。本发明用更少的步骤和提高的产率生产莫达非尼。在本发明第二步骤中直接使用氯乙酰胺可在一步中将希望的酰胺基加到最终产品中。本发明的方法另外的优点是四个反应阶段可以在一个反应容器中进行,而不分离该中间体。步骤的减少和反应阶段的效率产生提高的产率。本发明方法的另外的优点是减少了不希望的废产物。

15

本发明方法在工业制造莫达非尼中另外提供明显的经济性。减少了总成本和制造过程的危险,因为可使用更简单的设备,需要的劳动更少,产生的不希望的废产物也更少,所有的这些在工业规模上制备莫达非尼的显著的商业的优点。

20

发明内容

本发明涉及制备莫达非尼的方法，其用于治疗嗜眠发作等疾病。本发明的一个实施方式是用氯乙酰胺与二苯甲基硫醇反应得到相应的二苯甲基硫代乙酰胺。

25

本发明的详细说明

30

在一个实施方式中,本发明提供含有如下步骤的制备莫达非尼的方法，包括氯乙酰胺与二苯甲基硫醇反应以形成 2-二苯甲基硫基{2-(benzhydrylthiyl)}乙酰胺。在本发明的另外的一个方面，所述的二苯甲基硫醇是由如下步骤反应形成，二苯基甲醇与硫脲和适当的酸反应

形成 S-二苯甲基硫脲盐, 随后 S-二苯甲基硫脲盐与适当的碱反应。该反应步骤可分别地进行, 其中每一中间体被独立的分离出来, 或者该反应步骤在同一反应器中进行而不分离任何的中间体。适当的酸可以是氢溴酸、盐酸或者硫酸。适当的碱可以是金属氢氧化物, 特别是, 该金属氢氧化物可以是氢氧化钠或者氢氧化钾。任何的或者所有的反应步骤可以在一种溶剂体系中进行, 所述的溶剂体系含有水和选自四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、甲基叔丁基醚、乙腈、氯苯、邻-二氯苯或者甲基环己烷的一种有机溶剂。温度范围为约 25°C~该溶剂体系的回流温度, 特别该温度为约 25-75°C。

在另外的实施方式中, 本发明提供含有如下步骤的制备莫达非尼的方法, 即, 氯乙酰胺与二苯甲基硫醇反应以形成 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺, 和氧化 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺。

在另外的实施方式中, 本发明提供制备莫达非尼的方法, 其含有:

- (1)使二苯基甲醇与适当的酸硫脲反应以形成 S-二苯甲基硫脲盐;
- (2)使 S-二苯甲基硫脲与适当的碱反应以形成二苯甲基硫醇;
- (3)使氯乙酰胺与二苯甲基硫醇反应以形成 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺;

(4)用适当的氧化剂氧化 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺以形成莫达非尼。

在特定的方面, 适当的酸选自氢溴酸或者盐酸; 适当的碱选自氢氧化钾或者氢氧化钠; 该工艺步骤利用水/四氢呋喃或者水/氯苯溶剂体系进行。在其它的方面, 该方法包含如下的步骤:

(1)在温度为约 25-75°C 下向二苯基甲醇和硫脲(约 1-10 当量)中加入 48%氢溴酸水溶液(约 1-10 当量)以形成 S-二苯甲基硫脲盐;

(2)在温度为约 25-75°C 下向该 S-二苯甲基硫脲盐中加入氢氧化钾水溶液(约 1-10 当量)以形成二苯甲基硫醇;

(3)在温度为约 25-75°C 下, 氯乙酰胺作为粉末或者用水/四氢呋喃混合物的溶液(约 1-10 当量), 与二苯甲基硫醇结合以形成 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺。

5 在另外的方面,步骤 1、2 和 3 的温度为约 50-75°C。在其它的方面,该 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺用选自 m-氯代过氧苯甲酸、高碘酸钠或者过氧化氢适当的氧化剂氧化, 其中该过氧化氢可任选与一种选自盐酸或者乙酸的酸结合。在另外的方面, 30%的过氧化氢溶液(约 1-2 当量)与 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺和乙酸在温度为约 25-75°C 下结合以形成莫达非尼。该反应步骤可分别地进行, 其中每一中间体被独立的分离出来,或者该反应步骤可在同一反应器中进行而不分离任何的中间体。

15 在另一个实施方式中,本发明提供一种制备莫达非尼的方法, 包括如下步骤:

(1)使二苯基甲醇、硫脲(约 1-3 当量)和 48% HBr 水溶液(约 1-3 当量)在含水四氢呋喃中在大约 70°C 下反应以形成 S-二苯甲基硫脲盐;

(2)使该 S-二苯甲基硫脲盐与氢氧化钾水溶液(约 2-5 当量)在大约 70°C 下反应以形成二苯甲基硫醇;

20 (3)使含水四氢呋喃的氯乙酰胺(约 1.05-2 当量)溶液与二苯甲基硫醇在大约 70°C 下反应以形成 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺;

(4)使 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺与乙酸(约 2-5 当量)和 30%过氧化氢水溶液(约 1.2-2 当量)反应以形成莫达非尼。

25 在又一个实施方式中,本发明提供一种制备莫达非尼的方法, 含有如下步骤:

(1)使二苯基甲醇、硫脲(约 1-3 当量)和 48% HBr 水溶液(约 1-3 当量)在含水氯苯中在大约 70°C 下反应以形成 S-二苯甲基硫脲盐;

30 (2)S-二苯甲基硫脲与氢氧化钾水溶液(约 2-5 当量)在大约 70°C 下反应以形成二苯甲基硫醇;

(3)使粉末氯乙酰胺(约 1.05-2 当量)与二苯甲基硫醇在大约 70°C 下反应以形成 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺;

(4)使 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺与乙酸(约 2-5 当量)和 30%过氧化氢水溶液(约 1.2-2 当量)反应以形成莫达非尼。

5

如本发明使用,该术语“约”指给定值 $\pm 10\%$ 的范围。例如,措词“约 50”包括 50 的 $\pm 10\%$,或者从 45~55。

10

本发明权利要求的该合成方法的反应在适当的溶剂中进行,有机合成领域的普通技术人员可容易地选择溶剂,适当的溶剂通常是任何的哪些基本上不和原料(反应物)、中间体或者产物在反应进行的温度下起反应的溶剂,即,温度可为溶剂的凝固点~沸点的温度范围。给定反应可在一种溶剂或者超过一种溶剂的混合物中进行。取决于特别的反应,可选择特定反应的适当的溶剂或者反应之后的处理。如本发明所使用,这样的适当的溶剂可包括例如但不限制于氯化溶剂、芳香族溶剂、烃溶剂、醚溶剂极性质子溶剂和极性非质子溶剂。

15

20

适当的卤化溶剂包括但是不局限于四氯化碳、溴二氯甲烷、二溴氯甲烷、三溴甲烷、氯仿、溴氯甲烷、二溴甲烷、丁酰氯、二氯甲烷、四氯乙烯、三氯乙烯、1,1,1-三氯乙烷、1,1,2-三氯乙烷、1,1-二氯乙烷、2-氯丙烷、六氟苯、1,2,4-三氯苯、邻二氯苯、氯苯或者氟苯。

25

适当的芳香族溶剂包括但是不局限于苯、甲苯、乙苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、三氯苯、硝基苯、苄腈、茴香醚或者吡啶。

30

适当的烃溶剂包括但是不局限于环己烷、戊烷、己烷、环庚烷、甲基环己烷、庚烷、辛烷、二氢化茚、壬烷,可以包括适当的芳香族溶剂比如苯、甲苯、乙苯、间-、邻-或对-二甲苯等等。

适当的醚溶剂包括但是不局限于二乙醚、叔-丁基甲醚

(“MTBE”)、1,2-二甲氧基乙烷、1,3-二氧杂环乙烷、1,4-二氧杂环乙烷、呋喃、四氢呋喃(THF)或者茴香醚。

5 适当的极性质子溶剂包括但是不局限于甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、丁醇、异丁醇、叔-丁醇、甲氧基乙醇、乙氧基乙醇、戊醇、新-戊醇、叔-戊醇、环己醇、乙二醇、丙二醇、苯甲醇、酚和甘油。

10 适当的极性非质子溶剂包括但是不是限于二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMAC)、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢化-2(1H)-嘧啶酮(DMPU)、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮(DMI)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、甲酰胺、N-甲基乙酰胺、N-甲基甲酰胺、乙腈、二甲亚砜、丙腈、甲酸乙酯、乙酸甲酯、六氯丙酮、丙酮、乙基甲基酮、乙酸乙酯、醋酸异丙酯、叔-醋酸丁酯、环丁砜、N,N-二甲基丙酰胺、硝基甲烷、硝基苯或者六甲基磷酰胺。

15 适当的酸包括但是不局限于无机酸比如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸和高氯酸；有机酸比如蚁酸、乙酸、三氟乙酸、乙酸、丙酸、甲烷磺酸、对-甲苯磺酸、苯磺酸和己酸；或者路易斯酸比如三氟化硼、氯化铝、氯化锡等等。

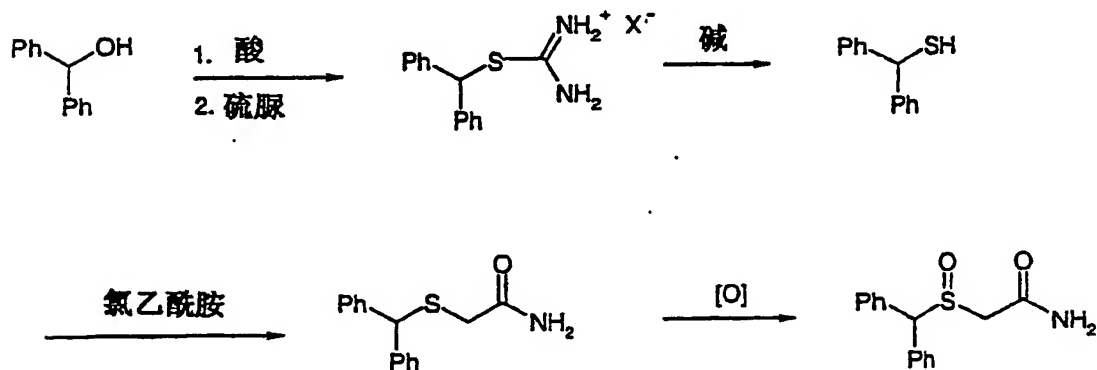
20 适当的碱包括但是不局限于无机碱比如钠、锂和钾的碳酸盐；钠、锂钾的重碳酸盐；锂和钾的氢氧化物，和醇盐包括叔位的醇盐比如叔-丁氧金属；钙和镁的氢氧化物；氢氧化铵；和有机氮碱比如四丁基胺氢氧化物、吡啶、哌啶、哌嗪、吗啉，及有机胺比如甲胺、二甲胺、乙胺、二乙胺、三乙基胺、双异丙基胺、丁胺、苯胺、苄胺等等。

25 适当的氧化剂包括过氧化氢、间-氯代过氧苯甲酸(“m-CPBA”)、 NaIO_4 、叔-BuOCl、 $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ 、 NaClO_2 、NaOCl、 HNO_3 、 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 、 O_2 、酰基硝酸酯、高硼酸钠、烷基-和酰基过氧化物比如过氧化苯甲酰；
30 和氢过氧化物比如叔-丁基氢过氧化物。

本发明预期在至少数克量级规模、公斤规模、数公斤量规模或者工业规模上实施。如本发明所使用，优选数克量级规模是这样的规模，其中至少一种原料有 10 克或更多、更优选至少 50 克或更多、甚至更优选至少 100 克或更多。如本发明使用，数公斤量规模是指这样的规模，其中使用的至少一种原料超过一千克。如本发明使用的工业规模是指除了实验室规模的这样一种规模。而且该规模足够供应足够的产物用于临床试验或者配给消费者。

参考方案 1 可进一步理解本发明，方案 1 提供一种合成莫达非尼的方法。莫达非尼的合成、分离和提纯可以用有机合成领域的普通技术人员熟知的方法并借助于本发明教导的方法实现。

方案 1



在步骤 1 中，优选通过添加一种酸将二苯基甲醇的醇基转变为一种容易地可裂的离去基团。得到的化合物与硫脲起反应以形成相应的 S-二苯甲基硫脲盐，其中 X 是来自相应酸的平衡离子。

在一个实施方式中，该二苯基甲醇与适量的硫脲和适当的酸在适当的溶剂中结合。该二苯基甲醇与该硫脲结合，随后加入该酸，或者该

硫脲可与该酸结合，随后加入该二苯基甲醇。需要加入一当量的酸以完成反应。酸量为约 1~10 当量，优选约 1-3 当量，更优选的为约 1.2 当量。相似的，需要加入至少一当量的硫脲以完成反应。硫脲的量为约 1~10 当量，优选的为约 1-3 当量，更优选的为约 1.2 当量。

5

适当的酸是那些在硫脲存在下可使二苯基甲醇转化为 S-二苯甲基硫脲盐的酸。尽管大量的酸是可接受的，但优选的无机酸，包括氢溴酸、盐酸、和硫酸，最优的氢溴酸。二苯基甲醇与氢溴酸反应得到相应的 S-二苯甲基硫脲溴化物。其它的优选的酸包括有机酸比如三氟乙酸和苯磺酸。

10

适当的溶剂体系包括水和水与有机溶剂比如乙醚的混合物，其包括二乙醚、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷甲基叔丁基醚；极性有机溶剂比如乙腈、二氯甲烷、乙酸乙酯、丙酮；和芳香族溶剂比如苯、甲苯、乙苯、二甲苯、氯苯、邻二氯苯；和烃溶剂比如己烷、庚烷、甲基氯苯和甲基环己烷。优选的溶剂包括水/四氢呋喃混合物、水/氯苯混合物和水/甲基叔丁基醚混合物。

15

反应温度范围为从室温到溶剂体系的回流温度。优选，该反应混合物保温为约 60-70°C。

20

反应时间应可导致原料最大的转化为希望的产物，范围为约 1-24h，优选约 1-5h，更优选为约 3h。反应可以借助于标准方法比如 TLC、HPLC 和 NMR 分析监控。当分析表明与原料和副产物相比得到最大量的希望产物时反应被认为是完全的。

25

例如，在步骤 1 中，二苯基甲醇可以与硫脲和约 48% HBr 结合，加热该反应混合物到约 60-70°C，并搅拌直到该反应完成。该反应混合物可以直接用于下一步而不需要处理或者提纯，或者该反应混合物可以冷却到室温或者置于冰浴中以使 S-二苯甲基硫脲溴化物沉淀，所述

30

的沉淀被过滤、洗涤和提纯,如果希望用于下一步。

5 在步骤 2 和 3 中, 在步骤 1 中形成的 S-二苯甲基硫脲溴化物转变为相应的硫醇, 然后与氯乙酰胺起反应以形成 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺。例如,通过与适当的碱反应, 该硫脲可以转变为硫醇。反应步骤 2 和 3 如步骤 1 使用的可以在同一反应器中进行,而不需要分离任何的中间体。

10 适当的是可将 S-二苯甲基硫脲盐转换为相应二苯甲基硫醇的那些碱, 比如钠、锂和钾的氢氧化物和醇盐, 包括叔位的醇盐比如叔-丁氧金属。其它的适当的碱包括钠、锂和钾的碳酸盐。优选的是钠和钾的氢氧化物。任一步骤的反应温度范围为室温~该溶剂体系的回流温度。优选, 该反应混合物保温为约 60-70°C。该溶剂体系可以是用于前面步骤的溶剂, 或者可另外包括一种适当的有机溶剂例如一种极性质子溶剂
15 比如乙醇酒精、芳香族溶剂或者醚溶剂。醇可以包括甲醇、乙醇、异丙醇、环己醇; 芳香族溶剂可以包括苯、甲苯、氯苯; 和醚可以包括四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷和甲基叔丁基醚。

20 例如, 该硫脲可以用一种含水的碱, 优选为 NaOH 或者 KOH 处理。通常在室温下搅拌该反应混合物直到该反应完成。该反应混合物通常保温为(通常约 70-80°C), 并加入氯乙酰胺。氯乙酰胺可以粉末, 或者与另外的有机溶剂比如四氢呋喃含水的、有机的或者部分水溶液的形式加入。需要加入至少一当量的氯乙酰胺以完成反应。氯乙酰胺的量为约 1~10 当量, 优选略微过量(约 1.05-2.0 摩尔过量), 更优选的约 1.2
25 当量。该反应混合物然后在高温(通常约 70-80°C, 尽管有时达到约 100-110°C)搅拌适当的时间直到该反应完成。之后冷却该反应混合物, 加入额外的水, 该水层与有机层分离。然后用一种适当的有机溶剂洗涤该水层, 该有机提取物可以与该有机层结合。有机部分可以被处理, 分离出来的粗制品可用于下一步, 或者它直接用于下一步。

30

在步骤 4 中, 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺用一种适当的氧化剂在一种适当的溶剂中氧化以产生莫达非尼。适当的氧化剂是可将 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺硫化物基团氧化为亚砷, 而且具有最小限度的过度氧化为砷的哪些氧化剂。该氧化步骤可以在用于前面步骤的同一反应器中进行。借助于本领域熟知的方法分离和提纯相应的产物。

适当的氧化剂包括 m-CPBA; 高碘酸钠; 过氧化氢、过氧化苯甲酰、叔-丁基氢过氧化物, 其中每一过氧化物任选与一种适当的酸结合。适当的酸包括羧酸比如乙酸、三氟乙酸、苯甲酸或者 n-丁酸; 无机酸的水溶液, 例如盐酸、氢溴酸或者硫酸; 或者适当的路易斯酸。例如, 在步骤 4 中, 乙酸可以被加入到该反应器中, 随后缓慢的加入过氧化氢。乙酸的量为约 1~10 当量, 优选的为约 2-5 当量, 更优选的为约 2.5-3.5 当量。需要加入至少一当量的过氧化氢以将 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺中的硫化物基团氧化为相应的亚砷。过氧化氢的加入量可略微过量(约 1.2~2 当量), 仔细不使亚砷过度氧化为相应的砷。任选另外的溶剂可以被加入到该反应混合物中, 如果希望试剂另外的增溶作用。这样的溶剂包括四氢呋喃、甲醇或者丙酮。反应温度范围为室温~该溶剂体系的回流温度。优选, 该反应混合物在室温下操作, 或者略微加热到约 50-60°C。加入过氧化氢之后, 搅拌该反应混合物直到得到希望氧化量。冷却该反应混合物, 可也借助于加入一种冷却剂比如亚硫酸氢盐骤冷。做为选择, m-CPBA 可缓慢被加到冷却的 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺中(优选约-15°C~-25°C)。在冷却温度下搅拌该反应混合物直到该反应完成, 借助于常规方法处理。

借助于本领域熟知的方法比如沉淀或者萃取分离该产物。借助于本领域熟知的手段比如重结晶或者色谱法提纯该产物。典型的重结晶溶剂包括甲醇、甲醇/水溶液。

公认本发明的产物莫达非尼可以光学对映体形式存在。公认药剂的对映体基于包含原子特定的结构具有不同的生物学和药理学的活

性，而且一种对映体可能比其他的在治疗医学疾病中更有用，反之亦然。因此，尽管莫达非尼通常制备为外消旋物，可以方便的这样使用，如独立对映体、(R)-莫达非尼和(S)-莫达非尼，如果希望是这样的话，可常规方法分离。该莫达非尼外消旋物、独立的 R-和 S-对映体和其混合物形成为本发明的一部分。

本领域对于如何分离旋光活性对映体为大家所熟知。借助于本领域的技术比如消旋式拆分、标准、反相和手性的色谱法，从外消旋混合物中拆分莫达非尼的具体的对映体并回收。通过色谱特别是液相色谱进行对映(结构)体的直接分离已广泛应用。借助于比如直接优先结晶、非对映盐的结晶、动力学拆分、酶拆分和差异吸收，制备纯对映体的工业的方法构成该消旋物的拆分。例如，借助于非对映体结晶可分离两个对映体，通常包括使外消旋物与旋光纯的酸或者碱(拆解试剂)反应以形成非对映的盐混合物，其随后借助于结晶分离。非对映的结晶在工业规模广泛地使用，利用一种拆解试剂例如樟脑磺酸、酒石酸、马来酸、扁桃酸、含苯氧基丙酸、氢化阿托酸、番木鳖碱、奎宁、麻黄素、 α -甲基苄胺、安非他明、deoxyhedrine 和 N-甲基 D-还原葡萄糖胺等等。一旦借助于例如分级结晶，或更通常为色谱法分离，该非对映体被再转变为相应的此刻为旋光纯的对映体。拆分和回收具体的立体异构体的有用的方法描述在 Eliel, E. L. ; Wilen, S. H. 的有机化合物立体化学; Wiley: New York, 1994, 和 Jacques, J 及其他的对映体、消旋物和拆分; Wiley: New York, 1981,其每一个在此全部引入作为参考。

实施例

以下实施例意指说明本发明。提供的这些实施例以举例说明本发明，而不是意欲也不应解释为对本发明范围的限制。

实施例 1:

在 10 min 时间内，将 48%的 HBr 水溶液(25.3ml, 0.226mol, 1.2

当量)加入到二苯基甲醇(35.00g, 0.188mol, 1 当量)和硫脲(17.40g, 0.226mol, 1.20 当量)在四氢呋喃/水(35.5ml/52.5ml)的悬浮液中。在加入期间将混合物加热到 70°C。在 70°C 下搅拌 3h, 在 55 分钟内通过添加 9.3N 氢氧化钾水溶液(58ml, 0.542mol, 88 当量)水解该脲阳离子中间体。在 70°C 下搅拌 1.5h 之后, 在 15min 内加入四氢呋喃/水(80ml/79ml)的氯乙酰胺溶液(26.6g, 0.282mol, 1.5 当量)。在 70°C 下搅拌 1h 之后, 将该反应混合物冷却至 55°C, 并停止搅拌。除去下部的水相, 再一次搅拌该反应混合物。加入乙酸(34.7ml, 0.601mol, 3.2 当量)。在 30min 内缓慢加入 30%过氧化氢(38.4ml, 0.376mol, 2 当量)。搅拌 1h 之后, 将该反应混合物冷却到 20°C, 并加入水(263ml)。得到的悬浮液在 0°C 搅拌过夜。然后过滤该悬浮液, 用水洗涤该固体, 干燥得到莫达非尼(47.9g, 80.4%)。借助于重结晶用甲醇提纯粗的莫达非尼。

实施例 2:

在 70°C 下加热二苯基甲醇(200.00g, 1.075mol, 1 当量)和硫脲(99.4g, 1.293mol, 1.20 当量)在一氯苯/水(477ml/300.5ml)的悬浮液。然后在 5min 时间内加入 48% HBr 水溶液(145ml, 1.29mol, 1.2 当量)。在 70°C 下搅拌 3h 之后, 在 50min 时间内通过添加 9.3N 氢氧化钾水溶液(321.7ml, 2.825mol, 2.63 当量)水解该脲阳离子中间体。在 70°C 下搅拌 1.5h 之后, 在 15min 时间内加入粉末形式的氯乙酰胺(152.3g, 1.612mol, 1.5 当量)。在 70°C 搅拌 30min 后, 将该反应混合物冷却到 55°C 并停止搅拌。除去下部的水相, 将水(600ml)加入到该反应器。再一次搅拌该反应混合物 45min。然后除去下部的水相。加入乙酸(173.3ml, 3.000mol, 2.79 当量)。在 80min 内缓慢加入 30%过氧化氢(175.4ml, 1.718mol, 1.6 当量)。在 55°C 搅拌 50 分钟后, 用亚硫酸氢钠水溶液(275g)骤冷该反应混合物。除去下部的水相, 并将该反应混合物冷却 0-5°C。加入一氯苯(386g)稀释该反应混合物。然后过滤得到的悬浮液, 用水和一氯苯洗涤该固体, 干燥得到莫达非尼(216.7g, 总产率 69.3%, 纯度 93.9%)。借助于重结晶用甲醇提纯粗的莫达非尼。

如本领域的普通技术人员所预期，在不背离本发明精神的前提下，本发明的实施方式可能有许多的变化和改变。意欲的是所有这些变化都在本发明的范围内。